



## Commento a:

## Aumentato rischio di deficit cognitivo o demenza in donne sottoposte a ovariectomia mono o bilaterale prima della menopausa

Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd [1].

### Lo studio

Gli Autori hanno studiato 813 donne sottoposte a **ovariectomia unilaterale**, e 676 donne che avevano avuto una **ovariectomia bilaterale**, e **conseguente menopausa chirurgica per indicazioni non oncologiche**, con 1472 donne di controllo, con menopausa fisiologica a 50 anni, con un follow-up di 25-30 anni dopo l'intervento. *Le donne sono state studiate mediante una combinazione di interviste dirette o telefoniche, visite neurologiche e test specifici, cartelle mediche e certificati di morte.*

Il risultato è inquietante: **le donne sottoposte ad asportazione in età fertile di una o entrambe le ovaie presentano un aumento significativo di deterioramento cognitivo o di morbo di Alzheimer con un odd ratio [OR] = 1.46 ( 95% CI 1.13 - 1.90)**; aggiustato per livello educativo, tipo di metodo di indagine e storia di depressione.

Il rischio era tanto maggiore quanto più era giovane l'età dell'ovariectomia ( $p < 0.0001$ ), con un picco di vulnerabilità quando l'intervento è effettuato prima dei 38 anni e una vulnerabilità che resta significativa fino ad una ovariectomia prima dei 45 anni.

### I punti chiave:

- **aumento del 46% del rischio relativo di deterioramento cognitivo e demenza di Alzheimer in donne che abbiano subito l'asportazione delle ovaie durante l'età fertile**, (indipendentemente dal livello di scolarità o di depressione), rispetto ai controlli con menopausa fisiologica;
- il **rischio è tanto maggiore** quanto più è giovane l'età della donna al momento dell'intervento;
- questo significa che la **perdita di estrogeni e di testosterone** (anche la riduzione del 50% della produzione ovarica del testosterone quando l'ovariectomia è monolaterale):
  - a) **priva il cervello di ormoni essenziali per la salute dei neuroni**, con conseguenze drammatiche sulle capacità cognitive della donna
  - b) **aumenta probabilmente la componente vascolare del deterioramento cognitivo** (la cosiddetta "demenza aterosclerotica") [2] e/o dei deficit del sistema colinergico genericamente legati all'età;
- dato che la **malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza** [3], **il riconoscere un fattore significativo di rischio modificabile, qual è l'ovariectomia mono o bilaterale per indicazioni NON oncologiche**, è di grande rilevanza ai fini se non della prevenzione primaria, per lo meno del **ritardo di inizio clinico della malattia**;
- in base anche a queste evidenze, **un atteggiamento più conservativo nei confronti dell'ovaio dovrebbe far parte della buona pratica clinica**;
- in caso di ovariectomia con conseguente menopausa precoce, se non ci sono controindicazioni, **per minimizzare il rischio di deterioramento cognitivo, è opportuna una terapia sostitutiva con estrogeni e testosterone bioidentico**;
- la terapia dovrebbe essere continuata **almeno fino all'età della menopausa fisiologica (51 anni)** [4, 5], anche secondo le maggiori Società Scientifiche Internazionali (EMAS, European Menopause and Andropause Society; IMS, International Menopause Society, NAMS, North American Menopause Society);
- **l'efficacia protettiva della terapia sostitutiva** nei confronti del **deterioramento cerebrale** è confer-

mata da tre meta-analisi precedenti che avevano già dimostrato, come il trattamento estrogenico postmenopausale determini una riduzione del 20-40% del rischio di malattia di Alzheimer, specie se la durata della terapia supera i 10 anni [6-8];

- il **dato negativo del WHI**, che indicherebbe un effetto negativo della terapia sostitutiva sul rischio di Alzheimer è da attribuire sia **all'età media avanzata** (63 anni) delle donne in studio [9], sia all'effetto sommatorio del **danno aterosclerotico sul cervello** ("demenza aterosclerotica o demenza vascolare"), che spesso si somma alla demenza di Alzheimer propriamente detta [10, 2]. Il danno vascolare sul cervello può essere favorito da fattori quali **l'ipertensione, il diabete, l'aterosclerosi, il fumo**, e precipitato da un progestinico come il **medrossiprogesterone acetato (MAP)**, che presenta il peggior profilo dal punto di vista dell'attività mineralcorticoide. Il MAP è infatti il progestinico con la massima attività agonista per il recettore per gli ormoni mineralcorticoidi: ha quindi il profilo più sfavorevole dal punto di vista cardiovascolare, specie in età avanzata.

Questi dati sottolineano il concetto di **"critical time window"** [9], di finestra temporale critica, anche quando si parli di terapie ormonali sostitutive: **gli estrogeni subito dopo la menopausa, specie se precoce, sono molto protettivi per la salute del cervello**, sia per un'azione diretta sul neurone, sia per un'azione protettiva indiretta sul sistema cardiovascolare. **In caso di menopausa chirurgica, ancor meglio se in sinergia con il testosterone**, che agisce sia aumentando le neurotrofine, tra cui il Nerve Growth Factor, NGF, e il Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF, sia stimolando le cellule staminali del cervello, come indicano alcuni studi preliminari.

#### BOX 1. Menopausa precoce? Aumenta anche il rischio di parkinsonismo! [1]

Non solo Alzheimer! Il gruppo di Walter Rocca della Mayo Clinic di Rochester (USA) sta documentando con una serie di lavori impressionanti l'effetto sul cervello della ovariectomia, mono o bilaterale, e quindi in quest'ultimo caso della menopausa precoce chirurgica per indicazioni non oncologiche, sulla salute dei diversi sistemi cerebrali. La **carezza di estrogeni, progesterone e testosterone si ripercuote infatti sui neuroni colinergici** (ed ecco l'Alzheimer), **serotonergici** (ed ecco la depressione), **dopaminergici** (ed ecco il Parkinson), **noradrenergici** (ed ecco la sregolazione neurovegetativa, con ipertensione, vampate, sudorazioni, alterazioni del ritmo del sonno).

Nel loro ultimo lavoro [11], questi ricercatori hanno studiato 1.252 donne con ovariectomia monolaterale, 1.075 con ovariectomia bilaterale, effettuate tra il 1950 e il 1987, e 2.368 donne di controllo. Le donne sono state studiate mediante una combinazione di interviste dirette o telefoniche, visite neurologiche e test specifici, cartelle mediche e certificati di morte. Lo studio documenta specificamente come nelle donne sottoposte a questi interventi ci sia anche un **aumentato rischio di parkinsonismo** (OR=1.68; 95% CI 1.06 to 2.67; p = 0.03), proprio per un danno elettivo dei neuroni dopaminergici, responsabili del movimento muscolare, con una significatività borderline per il morbo di Parkinson vero e proprio, legato ad una lesione elettiva della sostanza nigro-striatale.

Per noi ginecologi il dato è meritevole di grande riflessione: se vogliamo proteggere la salute del cervello delle nostre pazienti, dovremmo avere un atteggiamento molto conservativo nei confronti delle ovaie nelle situazioni non oncologiche. E, quando la rimozione fosse necessaria, per esempio in caso di endometriosi ovarica bilaterale, assicurare alla donna una appropriata terapia ormonale sostitutiva, fino ai 51 anni! La pandemia di malattie neurodegenerative ci impone infatti una grande attenzione per lo meno ai fattori di rischio modificabili, tra cui quelli iatrogeni.

#### BOX 2. Le demenze di Alzheimer: come prevenirle [2]

Una vera e propria **pandemia** è in corso nel mondo, non solo occidentale: la pandemia di **deterioramenti cognitivi gravi**, le cosiddette **demenze**, fino all'**Alzheimer**. Questa malattia, caratterizzata da demenza progressiva, da perdita dei neuroni colinergici (la sindrome diventa evidente quando è già stato distrutto l'80% di tali neuroni) e da accumulo di amiloide nel cervello, è in aumento esponenziale anche tra i Paesi economicamente svantaggiati.

Ora, **la prevalenza della demenza raddoppia ogni 5 anni**. Un ritardo nella comparsa dell'Alzheimer di 5 anni equivarrebbe ad una riduzione della prevalenza del 50% in ogni gruppo di età. Diventa allora essenziale capire **i fattori di rischio per rallentare la comparsa e la progressione della malattia**.



Quali sono i **fattori di rischio per le demenze**? Sono molti ed eterogenei [Tab 1]. Alcuni sono immodificabili (età, sesso femminile, menopausa precoce spontanea), altri sono modificabili, specie se correlati agli stili di vita (fumo, dieta, livello scolastico, malattie sessualmente trasmesse, quali la sifilide o l'HIV e, più in generale, stato di allenamento mentale, menopausa precoce chirurgica per condizioni non oncologiche, terapie ormonali sostitutive, funzione tiroidea, e tutti i fattori che predispongono alle malattie cardiovascolari).

I **fattori cardiovascolari sono di particolare importanza** perché concorrono in modo sostanziale alla cosiddetta "demenza aterosclerotica o demenza vascolare". Il danno cerebrale può essere: a) legato al ridotto flusso e alla ridotta ossigenazione tissutale, per la riduzione del diametro dei vasi ostruiti da placche di colesterolo; b) cardioembolico; c) emorragico. Spesso le demenze sono miste. L'esame istologico post mortem evidenzia infatti come in molte pazienti (circa la metà) diagnosticate come Alzheimer, fossero in realtà copresenti danni cerebrali di tipo vascolare.

Il **miglioramento degli stili di vita modificabili**, in particolare di quelli prognostici di **rischio cardiovascolare, può rallentare la perdita neuronale legata all'età e ai diversi fattori che agiscono negativamente sul cervello** [Tab. 2].

Le terapie ormonali sostitutive, con **estradiolo e testosterone bioidentico**, specie ma non solo in caso di menopausa precoce, possono aggiungere nuove chances di longevità al cervello, **rallentando la comparsa delle demenze di tipo neurodegenerativo e vascolare**. Altri farmaci (quali la vitamina B12, e l'acido folico) oppure la tiroxina, in caso di ipotiroidismo cronico, possono prevenire altre forme di demenza legate specificamente a questi fattori [Tab. 3].

Il messaggio forte è uno solo: un atteggiamento attivo, invece di una rassegnazione fatalistica, può cambiare il nostro futuro anche sul fronte della **qualità dell'invecchiamento cerebrale**.

**Tabella 1. Fattori di rischio per le demenze**

- Età
- sesso Femminile;
- bassa scolarità;
- dieta ricca di acidi grassi saturi e colesterolo;
- carenza di Vitamina B12 e acido folico;
- malattie sessualmente trasmesse (sifilide e HIV);
- ipotiroidismo;
- depressione;
- menopausa precoce;
- traumi cranici;
- fumo;
- diabete mellito;
- ipertensione;
- malattia coronaria;
- iperomocisteinemia.

Modificata da [2]

**Tabella 2. Ridurre il rischio delle demenze: ruolo degli stili di vita**

- Smettere di fumare;
- ridurre il peso;
- fare attività fisica regolare;
- usare il cervello attivamente;
- seguire una dieta sana, ipocolesterolemica, ipocalorica;
- moderare l'uso di alcool;
- dormire almeno 7 ore per notte.

Modificata da [2]

**Tabella 3. Farmaci che possono ridurre la comparsa e la progressione della demenza**

- Ipotensivi;
- ipocolesterolemizzanti;
- farmaci antinfiammatori non steroidei;
- acido folico/vit B12;
- antiossidanti;
- estrogeni;
- testosterone.

Modificata da [2]

### Per saperne di più

1. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd (2007) Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 11, 69(11):1074-1083
2. Korkczyn AD, Vakhapova V (2007) The prevention of the dementia epidemic. *J. Neurol Sci* 257(1-2):2-4
3. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006) Alzheimer's disease. *Lancet* 368 (9533):387-403
4. Graziottin A (2006) Hormonal therapy after menopause. In: Porst H, Buvat J, (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, pp 362-373
5. Graziottin A (2007) Effect of premature menopause on sexuality. *Women's Health* 3(4):455-474
6. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *Jama* 4, 279(9): 688-695
7. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J (2000) The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 101(3):485-512
8. LeBlanc E, Janowsky J, Chan B, Nelson H (2001) *Jama* 285:1489-1499
9. Henderson VH (2006) Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 138 (3):1031-1039
10. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I (2007) Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 4(2):120-129
11. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. (2008) Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 15, 70(3):200-209





Giugno - 2008

# Menopausa Contraccezione

**Interazioni con  
il pianeta donna**

- Menopausa
- Sindrome premestruale
- Ostetricia



# Menopausa Contraccezione

Interazioni con  
il pianeta donna

## SOMMARIO

Fascicolo 1-2008

Redazione articoli a cura di Alessandra Graziottin\*

### MENOPAUSA

**Commento a:**

**A**umentato rischio di deficit cognitivo o demenza in donne sottoposte a ovariectomia mono o bilaterale prima della menopausa 2

**Commento a:**

**D**isturbi del sonno correlati alla menopausa 6

### SINDROME PREMESTRUALE

**Commento a:**

**Q**uanto è sicura la fitoterapia? Focus sulla vitex agnus castus 11

### OSTETRICIA

**Commento a:**

**A**cido folico: quanto tempo prima della gravidanza è necessario prescriverlo? 15

**Direttore Scientifico:**

Alessandra Graziottin

**Vice Direttore Scientifico:**

Rocco Gallicchio

**Direttore Responsabile:**

Anna Gallicchio

**Segreteria di Redazione:**

Beatrice d'Imporzano

Registrazione del Tribunale di Milano  
n. 17 del 11 gennaio 2000  
ISSN: 1592-6389

**©smm - scientific multimedia 2006**

www.smm-srl.it  
a.gallicchio@smm-srl.it

**Progetto grafico e impaginazione:**

Graphostudio srl, Milano

**Stampa:**

Vigrafica srl, Monza

**Realizzazione Web:**

smm srl - scientific multimedia  
www.theramex.it/gyneconews  
gyneconews@theramex.it

Stampato in Italia, Milano

Edizione riservata Theramex SpA  
per i Sigg. Medici - Fuori Commercio

Finito di stampare nel mese  
di Giugno 2008

\* Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica - "San Raffaele Resnati", Milano

Questa pubblicazione è stata  
realizzata in collaborazione con

